

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

N° 81 19321

Se référant : au brevet d'invention n° 80 20477 du 24 septembre 1980.

(54)

Nouvelle composition lipidique utilisable en diététique, réanimation et thérapeutique.

(51)

Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 C 57/12; A 61 K 31/20, 31/23, 31/68;
C 07 C 69/30; C 07 H 23/00.

(22)

Date de dépôt..... 14 octobre 1981.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 15 du 15-4-1983.

(71)

Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie par les articles 118 à 150 de l sur
les sociétés commerciales. — FR.

(72)

Invention de : François Mendy.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Marie-José Tonnellier, Roussel-Uclaf,
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

Certificat() d'addition antérieur(s) :

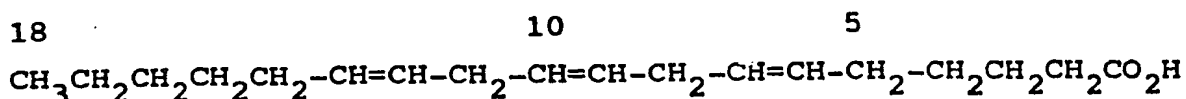
Dans la demande de brevet principal déposée en France le 24 septembre 1980 sous le n° 80-20477, la demanderesse a décrit une nouvelle composition lipidique utilisable en diététique, réanimation et thérapeutique.

5 De nombreuses situations pathologiques chez l'homme nécessitent un apport important de lipides à titre de complément nutritif ou à titre thérapeutique. C'est notamment le cas dans les troubles de l'apport énergétique (en réanimation et dans les états de dénutrition, par exemple) et dans les situations
10 de troubles de la digestion des lipides ou de maladies métaboliques comme le diabète.

La demande de brevet principal a ainsi pour objet une composition lipidique, caractérisée en ce qu'elle contient comme substituants principaux :

- 15 A) Une huile contenant naturellement de l'acide γ -linolénique éventuellement enrichie en acide δ -linolénique, l'acide γ -linolénique lui-même ou un ester de cet acide.
B) Des triglycérides à chaîne moyenne, c'est-à-dire des esters de glycérol d'acides gras contenant de 6 à 12 atomes de carbone.

20 L'acide γ -linolénique de formule :



est un acide gras essentiel dont le rôle biologique a été décrit notamment par H. SPRECHER-CHUI LONGLEE BBA 1975, 398, p. 113 et H. SPRECHER J. BENERT BBA 1975, 398, p. 353.

25 Les différentes sources que l'on peut utiliser pour obtenir l'acide γ -linolénique et les triglycérides à chaîne moyenne sont décrites dans la demande de brevet principal.

En particulier, la composition lipidique décrite peut contenir comme source d'acide γ -linolénique présent sous forme de
30 triglycérides, l'huile d'OENOTHERA BIENNIS ou d'OENOTHERA LAMARKIANA naturelle ou enrichie en acide γ -linolénique.

Cette huile est aussi une source d'acides gras essentiels qui constituent un matériel structural important de toutes les membranes cellulaires. Ces mêmes acides jouent également un rôle
35 fonctionnel en tant que précurseurs de composés linéaires hydroxylés à 20 atomes de carbone et en tant que précurseurs des prostaglandines.

La demande de brevet principal décrit l'intérêt d'apporter

à l'organisme, dans de nombreuses situations pathologiques, un apport supplémentaire d'acide γ -linolénique.

En effet, il existe une étape clé dans la transformation de l'acide linoléique en acide γ -linolénique sur la voie de biosynthèse des prostaglandines : la désaturation en $\Delta 6$. Il s'agit d'une étape limitante, très régulée par des facteurs divers :
- l'insuline, les protéines sont des facteurs activateurs,
- les glucides, l'acide α -linolénique, le jeun, l'âge, le glucagon, l'adrénaline, l'hydrocortisone sont des facteurs inhibiteurs.

Fournir directement à l'organisme de l'acide γ -linolénique permet de remédier à la difficulté.

La demande de brevet principal décrit aussi l'intérêt d'apporter des triglycérides à chaîne moyenne purs et non par l'intermédiaire d'une huile.

Les triglycérides à chaîne moyenne sont beaucoup mieux assimilables par l'organisme que les triglycérides à chaîne longue, à savoir les esters de glycérol des acides gras contenant plus de 12 atomes de carbone et ceci même dans les cas où la digestion est entravée. Les triglycérides à chaîne moyenne apportent des chaînons acétate et permettent ainsi au cours de nombreux syndromes de dénutrition, décrits dans la demande de brevet principal, l'élongation des acides gras polyinsaturés.

Pour les raisons qui précèdent, il était donc particulièrement avantageux d'associer une huile contenant naturellement de l'acide γ -linolénique éventuellement enrichie en acide ou l'acide lui-même et des triglycérides à chaîne moyenne purs et non pas sous forme d'autres huiles.

La demanderesse a aussi mentionnée que la préparation des constituants de la composition de l'invention de la demande de brevet principal peut être réalisée selon des méthodes connues dans la chimie des corps gras.

La demande de brevet principal a aussi pour objet une composition lipidique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce qu'elle renferme aussi de la vitamine B₂ apportée sous forme liposoluble notamment par l'intermédiaire du tétrabutyrate de nitroflavine, de la vitamine A, de la vitamine C utile pour la prévention des phénomènes d'oxydation, des constituants minéraux, des antioxydants tels que la vitamine E.

La vitamine C peut être apportée avantageusement sous for-

me liposoluble, à savoir sous forme de palmitate d'ascorbyle.

La présente demande de certificat d'addition a pour objet une composition lipidique telle que définie dans la demande de brevet principal, à savoir :

- 5 - une huile contenant naturellement de l'acide γ -linolénique éventuellement enrichie en acide γ -linolénique ou l'acide γ -linolénique lui-même ou un ester de cet acide;
 - des triglycérides à chaîne moyenne, c'est-à-dire des esters de glycérol d'acides gras contenant de 6 à 12 atomes de carbone,
 10 caractérisée en ce qu'elle renferme en outre au moins un constituant vitaminique du groupe de la vitamine B₁₂.

La vitamine B₁₂ peut être administrée avantageusement sous forme liposoluble, par exemple sous forme de palmitate de méthyle cobalamine ou de palmitate de dibenzoyle.

- 15 Ces composés sont particulièrement intéressants dans toutes les réactions de transfert de méthyle.

La composition lipidique peut renfermer, en outre, de la vitamine A, du tétrabutyrat de riboflavine, du palmitate d'ascorbyle, des constituants minéraux, des antioxydants tels que
 20 la vitamine E.

La présente demande a de plus pour objet l'application de la composition telle que définie précédemment, comme aliment ou supplément alimentaire répondant à des besoins spécifiques nutritionnels.

- 25 En premier lieu, la composition de l'invention est utilisable dans les troubles de l'apport énergétique : en réanimation et dans les états de dénutrition.

En second lieu, la composition de l'invention est utilisable dans toutes les situations où l'équilibre énergétique est
 30 menacé par un trouble de digestion des lipides.

C'est le cas dans les affections caractérisées par une diminution de la lipase pancréatique, des insuffisances pancréatiques, une mucoviscidose, un trouble de l'absorption dû à une diminution de la surface de l'intestin grêle :

- 35 résection intestinale étendue, fistules, maladie ciliaire, sprue, iléite terminales graves, diarrhées motrices ou à une diminution des sels biliaires :
- obstruction intra ou extra hépatique des canaux biliaires,
 - maladie chronique du parenchyme hépatique (hépatite),
 - 40 - perturbation du cycle entier hépatique des sels biliaires

c nsécutiv à une résection iléale.

C'est également le cas dans les affections caractérisés par un métabolisme défectueux au niveau de l'entérocyte : maladie coeliaque, insuffisance surrénale, hypobétalipoprotéinémie, sprue, abétalipoprotéinémie ou par une obstruction des canaux lymphatiques d'origine malformative (lymphangiectasies intestinales), d'origine infectieuse (iléite terminale, maladie de Whipple, tuberculose), d'origine inflammatoire, traumatique, parasitaire ou tumorale (lymphome, ascite chyleuse ou chylothorax).

La demande a ainsi pour objet les produits de nutrition thérapeutique contenant la composition telle que définie précédemment en association éventuelle avec un véhicule neutre convenant à l'administration orale, entérale ou intraveineuse.

La présente demande a également pour objet l'application à titre de médicament de la composition, objet de l'invention.

La nouvelle composition de l'invention constitue, en raison de ses propriétés, un médicament très utile dans le traitement des affections décrites plus haut. Elle peut être utilisée, en outre, par exemple, dans des cas où l'on observe une mauvaise transformation de l'acide linoléique en ses dérivés supérieurs comme, par exemple, l'athérosclérose ou la sénescence, particulièrement la sénescence cérébrale, le diabète. La dose usuelle de la composition de l'invention, variable selon le sujet traité et l'affection en cause peut être, par exemple, de 0,8 à 2 g par kilo de poids corporel par jour.

De façon préférentielle, on peut, par exemple, administrer une dose de composition de l'invention assurant par jour et par voie orale pour un adulte :

- 30 - un apport de 0,5 à 5 g d'acide γ -linolénique, seul ou au sein d'une huile le renfermant ;
- un apport de 45 g à 100 g de triglycérides à chaîne moyenne ;
- un apport de 50 à 300 mg de tétrabutyrates de riboflavine ;
- un apport de 80 à 200 μ g de palmitate de dibenzoyle ou de palmitate de méthylcobalamine.

La présente demande a enfin pour objet les compositions pharmaceutiques contenant un médicament défini ci-dessus en association éventuelle avec un véhicule nutritif convenant à l'administration orale, entérale ou intraveineuse.

40 Ces compositions pharmaceutiques peuvent se présenter sous

les formes couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les flacons, les bidons (la composition peut être une huile, une émulsion lipidique), les capsules ou les gélules.

Les exemples donnés ci-après illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1 :

On a préparé la composition diététique à usage oral, de formule suivante :

	- Huile d'OENOTHERA BIENNIS [®]	20 g
10	- T.C.M. (Triglycérides à chaîne moyenne)	80 g
	- Tétrabutyrates de riboflavine	5000 UI
	- Vitamine E	150 mg
	- Vitamine A	5000 UI
	- Palmitate de dibenzoyle	150 µg
15	* huile renfermant environ 8% d'acide γ-linolénique estérifié par le glycérol.	

Exemple 2 :

On a préparé la composition diététique à usage oral, de formule suivante :

20	- Huile d'OENOTHERA BIENNIS	20 g
	- T.C.M. (Triglycérides à chaîne moyenne)	80 g
	- Tétrabutyrates de riboflavine	5000 UI
	- Vitamine E	150 mg
	- Vitamine A	5000 UI
25	- Palmitate d'ascorbyle	200 mg
	- Palmitate de dibenzoyle	150 µg.

REVENDEICATIONS

1. - Composition lipidique, telle que définie à la revendication 1 de la demande de brevet principal, comprenant deux constituants principaux, à savoir :

A) une huile contenant naturellement de l'acide γ -linoléni-
5 que, éventuellement enrichie en γ -linoléni- ou l'acide γ -linoléni- lui-même ou un ester de cet acide,

B) des triglycérides à chaîne moyenne, c'est-à-dire des esters de glycérol d'acides gras contenant de 6 à 12 atomes de carbone, ladite composition lipidique étant caractérisée en ce qu'elle
10 renferme, en outre, au moins un constituant vitaminique du groupe de la vitamine B₁₂.

2. - Composition lipidique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le constituant vitaminique du groupe de la vitamine B₁₂ est apporté sous forme liposoluble, notamment sous forme
15 de palmitate de dibenzoyle ou de palmitate de méthylcobalamine.

3. - Composition lipidique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle renferme, en outre, de la vitamine A, du tétrabutyrat de riboflavine, du palmitate d'ascorbyle, des anti-
20 oxydants tels que la vitamine E.

4. - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle a approximativement la composition suivante :

	- Huile d'OENOTHERA BIENNIS	20 g
25	- T.C.M. (Triglycérides à chaîne moyenne)	80 g
	- Tétrabutyrat de riboflavine	5000 UI
	- Vitamine E	150 mg
	- Vitamine A	5000 UI
	- Palmitate de dibenzoyle	150 μ g

30 5. - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle a approximativement la composition suivante :

	- Huile d'OENOTHERA BIENNIS	20 g
	- T.C.M. (Triglycérides à chaîne moyenne)	80 g
35	- Tétrabutyrat de riboflavine	5000 UI
	- Vitamine E	150 mg
	- Vitamine A	5000 UI
	- Palmitate d'ascorbyle	200 mg
	- Palmitate de dibenzoyle	150 μ g

6. - Application de la composition selon quelconque des revendications 1 à 5, comme aliment ou supplément alimentaire répondant à des besoins spécifiques nutritionnels.

7. - Produits de nutrition thérapeutique, contenant la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, en association éventuelle avec un véhicule neutre convenant à l'administration orale, entérale ou intraveineuse.

8. - Application à titre de médicament de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

10 9. - Compositions pharmaceutiques contenant un médicament selon la revendication 8 en association éventuelle avec un véhicule neutre usuel convenant à l'administration orale, entérale ou intraveineuse.